

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses
Berlin-Moabit

Direktor: Prof. Dr. med. Karlferdinand Kloos

Makro- und Polynésie des fetalén Pankreas als morphologisches Substrat einer pluriglandulären Störung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ursula Ahting

aus Bremen

1971

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses
Berlin-Moabit

Direktor: Prof. Dr. med. Karlferdinand Kloos

Makro- und Polynésie des fetalén Pankreas als morphologisches Substrat einer pluriglandulären Störung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ursula Ahting

aus Bremen

Referent: Professor Dr. med. Karlferdinand Kloos

Korreferent: Professor Dr. med. Volker Becker



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27. April 1971

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	Seite	3
Material und Methode	Seite	5
Ergebnisse	Seite	7
Besprechung	Seite	18
Zusammenfassung	Seite	30
Literatur	Seite	31
Lebenslauf	Seite	35



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Unter den Risikokindern gibt es drei Gruppen, die sich auf den ersten Blick wesentlich voneinander unterscheiden: Kinder, die zu groß sind, wie z.B. solche bei einem Teil (unzureichend behandelten) diabetischer Mütter; Kinder, die gelb sind oder werden, so besonders bei einem Teil der Schwangerschaften mit Rhesus-Blutgruppenunverträglichkeit, und schließlich solche, die zu klein sind, die sogenannten "small-for-date-infants" oder Mangelgeburten, wie z.B. bei einem Teil der Mütter mit Spätgestose.

In dem perinatalen Schicksal dieser Kinder lassen sich trotz dieser augenfälligen Unterscheidungsmerkmale Parallelen aufzeigen, denen möglicherweise ein gemeinsamer pathogener Mechanismus zugrunde liegt. Ein Hinweis hierauf ist die klinisch beobachtete postnatale Hypoglykämie. Als Ursache einer auffälligen postnatalen Hypoglykämie haben viele Autoren die B-Zellen-Hyperplasie im Inselorgan der Diabetes-, Rhesus- und Dystrophiekinder erkannt (BACHMANN 1969, BUSCH nach BROWN 1969, BRÄHLER u.a. 1963, DANKS 1969, GLADTKE 1969, HAZELTINE 1967, KLEIN u.a. 1968, RAIVIO 1969, SCHRÖTER 1969).

Aber welches Organsystem oder welche Stoffwechselsituation die Vergrößerung und Vermehrung der Inseln des fetalen Pankreas, sowie die relative und absolute Zunahme der Insel-B-Zellen induziert, ist keineswegs geklärt.

KLOOS hatte bereits 1952 die Höhe des mütterlichen Glukosespiegels als einzig wirksamen adäquaten Reiz angezweifelt. Im Falle der Fetalen Erythroblastose und der Fetalen Dystrophie kann ein solcher Induktionsmechanismus ohnehin nicht angenommen werden.

Die Erkenntnisse über den sogenannten "Hypophysendiabetes" (YOUNG) weisen auf eine funktionelle Kopplung von Hypophyse und Pankreas hin, deren Wirksamkeit auch während der fetalen Entwicklungsperiode erst kürzlich von van ASSCHE bestätigt werden konnte: Anencephale diabetischer Mütter zeigen am Inselorgan keine pathologischen Veränderungen!

Welche Wertigkeit aber der Hypophyse in dem komplexen Zusammenspiel fetaler inkretorischer Organe innerhalb des gesamten Kyema zukommt, ist bisher ungenügend untersucht. Es sei daher der Versuch unternommen, die Beschaffenheit des Inselapparates, der Hypophyse, von Nebenniere -dazu Thymus- und der Placenta, als dem wichtigsten endokrinen Organ des Feten, bei acht exemplarischen perinatalen Todesfällen zu analysieren und die Befunde zu koordinieren.

Laufende Nummer Sektionsnummer	1	2	3	4	5	6	7	8
Art d. Fetopathie *	969/68 F.E.	194/69 F.E.	9/68 F.E.	10/68 F.d.	30/69 Spl.	882/68 F.Dys	891/68 F.Dys	827/68 F.Dys
Tagzeit	reif X	Xa, Sectio 3Wo.v.Term	IX	reif X	übertr. X	X	Xa	IX Sectio
Lebensdauer Tag/Stunden/Min.	0/2/35	0/0/27	0/2/45	0	0	1/4/20	0/21/55	0/22/0
Länge (cm)	53	50	45	55	53	50	46	46
Geburtsgewicht(g) Sektionsgewicht(g)	3500 3450	3530 3550	2540 2510	4140 4160	3850 3850	2650 2610	2150 2300	1630 1790
Geschlecht	fem.	fem.	masc.	masc.	masc.	masc.	fem.	fem.
Todesursache	massive Fruchtwas- seraspir.	Hydrops congen. univers.	Pneumonie Lungenblut.	intrapart. Asphyxie	chron. Placenta insuff.	PHM-Syndr.	PHM-Syndr.	PHM-Syndr.
Besonderheiten		hoher Ventrikel- sept.defekt.		Nabelschn. umschling. d.Halses		Ovulations hemmer bis 4./5. Mon. d.Gravidit.	tiefer Ventrikel sept.defekt.	
Anamnese der Mutter	II. para	II. para	IV. para 3. Kind + an Rh F.E.	I. para Diabetes seit 13 Jahren	II. para 1. Kind + an Herz- fehler	III. para 1. Kind Herzfehler 2 Aborte	31 jährig. I. para	IV. para Blutung im 1. Trimenon d.Gravidit.

Tab. 1 : Übersicht über klinische und anamnestische Angaben zu acht perinatalen Todesfällen mit
Entwicklungsstörungen der endokrinen Organe.

* Zeichenerklärung: F.E.=Fetale Erythroblastose, F.d.=Fetopathia diabetica, Spl.=Splanchnomegalie
F.Dys.=Fetale Dystrophie.

MATERIAL UND METHODE

Aus dem anfallenden Sektionsgut der Jahre 1968 und 1969 wurden drei Fälle mit Fetalen Erythroblastose, ein Fall mit Fetopathia diabetica, ein Fall mit Splanchnomegalie und drei Fälle mit Fetalen Dystrophie ausgewählt (Tab. 1)

Ein Fall mit Splanchnomegalie wurde in die Untersuchung mit einbezogen, weil bei manchen Neugeborenentodesfällen nach Phänotyp und makroskopischen Organbefunden der Verdacht auf eine Fetopathia diabetica naheliegt, welcher sich aber klinisch nicht bestätigen läßt.

Zur Fetalen Dystrophie ist zu bemerken, daß die Vielzahl der Definitionsvorschläge deutlich auf das Fehlen einer einheitlichen, standardisierten Terminologie hinweist (BUSCH 1969, GRUENWALD 1966, v. HARNACK 1960, LUBCHENCO u.a. 1963). Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, zu den dabei angeschnittenen Grundsatzproblemen Stellung zu nehmen. Bei den drei untersuchten Fällen handelt es sich um Kinder, deren Länge in etwa der Tagzeit entspricht, vorausgesetzt die Korrektheit der Angaben der Mütter und Ärzte. Das aus Gewicht, Kopfumfang und Skelettreife nach v. HARNACK ermittelte Alter differiert von dem "Längenalter" um 2 bzw. in zwei Fällen sogar um 4 bis 5 Wochen. Die Kinder sind also als dystrophisch zu bezeichnen.

Fall Nr.	6	7	8
1) Alter nach Länge in Wochen	40	35	35
2) Alter nach Gewicht	35	33	31
3) Alter nach Kopfumf.	36	33	31-32
4) Alter nach Skelett	34	34	30-31
5) 1) minus durchschn. Alter aus 2) bis 4)	5	2	4

Tab. 2: Die Altersbestimmung nach Länge, Gewicht, Kopfumfang und Skelettreife bei drei untersuchten Fällen mit Fetalen Dystrophie.

Zur Organbeurteilung:

1) Pankreas: Nach Fixierung mit STIEVEschem Gemisch wurden die Präparate nach der MASSON-GOLDNER-Färbung trichrom gefärbt, ferner wurden die GOMORI-Inselzellfärbung und die farbenprächtige Aldehyd-Thionin-Trichromfärbung durchgeführt. Ein Vorteil gegenüber der GOLDNER-Färbung in Hinblick auf die Inselzelldifferenzierung ergab sich jedoch nicht.

Pro Fall wurden wahllos auf mindestens 3 Schnitten 50 Inseln ausgewertet. Eine Abnahme der Inselhäufung von Pankreasschwanz zu =kopf ließ sich an unseren Präparaten nicht feststellen. Wir bezeichneten den Quotienten aus 50 Inseln dividiert durch die Zahl der Blickfelder im Mikroskop bei Übersichtsvergrößerung (Okular 8x, Objektiv 2,5x), die zu ihrer Auffindung eingestellt werden mußten, als den "Polynesiegrad".

Der größte und der kleinste Durchmesser der Einzelinsel wurde ausgemessen, der mittlere Durchmesser daraus errechnet. Außerdem wurde der durchschnittliche mittlere Durchmesser bei jedem Fall bestimmt.

Die Gesamtzellzahl und die Zahl der einzelnen Zelltypen wurden ermittelt. Wir haben drei Inselzelltypen unterschieden: A-Zellen, B-Zellen und indifferente Zellen. Es ist bekannt, daß andere Untersucher, so u.a. HELLMAN und Mitarbeiter und PIHL, noch weiter unterteilt haben. Wir wollen uns hier jedoch auf die Differenzierung von drei Zelltypen beschränken, insbesondere wurde auf die Unterscheidung von A_1 - und A_2 -Zellen verzichtet. Der Gruppe der indifferenten Zellen wurden auch solche Zellen zugerechnet, die als Modifikation der B-Zellen aufzufassen sind. Der prozentuale Anteil der drei Zelltypen in der Einzelinsel und im gesamten untersuchten Inselssystem wurde für jeden Fall berechnet.

Diffus im exokrinen Pankreas oder in den Bindegewebssepten gelegene Inselzellhäufchen wurden nicht in die Untersuchung mit einbezogen.

Der Versuch, die Inselfläche des Schnittes oder eine errechnete Inselmasse auf die Gesamtmasse des Pankreas zu beziehen, wurde wegen der Heterogenität der Gewebsverhältnisse bei den einzelnen Fällen (Hyperämie, Ödem, Blutbildungsherde etc.) unterlassen.

2) Hypophyse: Die ebenfalls mit STIEVEScher Flüssigkeit fixierten Präparate wurden mit Chrom-Hämatoxylin-Phloxin nach GOMORI angefärbt. Auf Horizontalschnitten jeweils in mittlerer Höhe des Hypophysenvorderlappens wurden in 50 Blickfeldern die gesamten Zellen und der Anteil der einzelnen Zelltypen ausgezählt (Vergr. 1×320). Unterschiede wurden α =acidophile, β =basophile und γ =chromophobe Zellen. Wie beim Inselapparat wurde der prozentuale Anteil der einzelnen Zelltypen an der ausgezählten Gesamtzellzahl errechnet.

3) Von Nebenniere, Thymus und Placenta wurden die Routinepräparate des Institutes zu Beurteilung verwendet.

ERGEBNISSE

Das Inselorgan.

Die ausgeprägteste Polynesie fand sich im Pankreas eines Falles(2) von Fetaler Erythroblastose (Tab. 3) mit einem Polynesiegrad von 4,15. Auch ein Fall(8) von Fetaler Dystrophie zeigte einen relativ hohen Polynesiegrad, 3,85. Dagegen fanden wir bei Fetopathia diabetica(4) den geringsten Polynesiegrad, 1,67. Der durchschnittliche Polynesiegrad der übrigen Fälle lag bei 2,5.

Der durchschnittliche Inseldurchmesser belief sich bei allen Fällen über 100 μ . Besonders groß waren die Inseln bei Fetopathia diabetica(4), hier betrug der durchschnittliche mittlere Durchmesser 205 μ , und im 2. Fall mit Fetaler Erythroblastose: 140,5 μ . Diesen Befunden entsprechend wurden auch die größten mittleren Inseldurchmesser bei diesen Neugeborenen gefunden, 418 μ und 281,5 μ .

Bei Fetopathia diabetica bestand somit entgegen dem niedrigen Polynesiegrad eine besonders stark ausgeprägte Makronesie.

Die relative A-Zellen-Zahl im Inselgewebe übertraf bei zwei Neugeborenen die B-Zellen-Menge, nämlich bei dem Kind mit Splanchnomegalie(5): 48% und bei einem Kind mit Fetaler Dystrophie(8): 42% (Tab. 3).

Die höchste Zahl insulinproduzierender Zellen, nämlich 2762 in 50 untersuchten Inseln, fand sich bei Fetopathia diabetica. An 2. Stelle stand ein Kind mit Fetaler Dystrophie(6) mit 2063 Zellen, gefolgt von dem Fall 2 von Fetaler Erythroblastose mit 1875 B-Zellen.

Demgegenüber betrug die Zahl bei den beiden Fällen mit A-Zellen-Prävalenz nur 933 (5: Splanchnomegalie) und 1266 (8: Fetale Dystrophie).

Den höchsten relativen B-Zellen-Bestand von 50% wies das 2. Kind mit Fetaler Erythroblastose auf. Auch bei zwei Todesfällen mit Fetaler Dystrophie (6 und 7) lag der B-Zellen-Anteil mit 49% und 48% ähnlich hoch.

Wesentlich für die Analyse der Inselgewebefunktion ist jedoch nicht die absolute oder relative Anzahl der einzelnen Zellarten, sondern das Verhältnis der beiden Antagonisten, des Glukagon und des Insulin bereitstellenden Zellsystems. Diese werden am besten durch den A:B-Zellen-Quotienten erfaßt.

Die stärkste Verschiebung dieses Quotienten zugunsten der B-Zellen bestand im Inselgewebe eines Neugeborenen mit Fetaler Dystrophie(7). Das A:B-Zellen-Verhältnis betrug hierbei 1:1,96 (Tab.3). Auch bei dem 2. Neugeborenen mit Fetaler Erythroblastose und bei einem anderen Kind

Laufende Nummer * Art d. Fetopathie	1 F.E.	2 F.E.	3 F.E.	4 F.d.	5 Spl.	6 F.Dys	7 F.Dys	8 F.Dys
PANKREASgewicht(g) rel.Pankreasgewicht	2,7 0,078	1,9 0,054	1 0,04	4 0,096	6 0,16	2,5 0,096	2,4 0,11	1,4 0,085
Polynesiegrad	2,8	4,15	2,5	1,67	2,8	2,6	2	3,85
durchschnittlicher mittl.Diameter(μ)	110	140,5	120	205	120	120	100	110
größter mittl. Diameter(μ)	172	281,5	203	418	219	234	188	228
kleinster mittl. Diameter(μ)	63	63	49	94	44	56	50	38
A-Zellen-%Anteil	31%	31%	31%	30%	48%	30%	27%	42%
B-Zellen-%Anteil	46%	50%	46%	47%	28%	49%	48%	35%
Prozentanteil der indiff. Zellen	23%	19%	23%	23%	24%	21%	25%	23%
absolute B-Zellen- Zahl in 50 Inseln	1327	1875	1621	2762	933	2063	1459	1266
A:B-Zellen-Quotient	1:1,51	1:1,73	1:1,6	1:1,67	1:0,68	1:1,7	1:1,96	1:0,81
Zahl d.Inseln mit A-Zellen-Prävalenz	5	3	1	4	42	2	1	40
Zahl d.Inseln mit B-Zellen-Prävalenz	44	46	45	46	7	47	49	10
Zellstruktur	sehr große B-Z.-Kerne	12,5 μ max. B-Z.kern ϕ	18,7 μ max. B-Z.kern ϕ	riesige B-Z.kerne	unauffäll.	unauffäll.	12,5 μ max. B-Z.kern ϕ	viele klei- ne Zellen

Tab. 3 : Inselbefunde bei acht perinatalen Todesfällen mit Störung der endokrinen Organentwicklung.

* Zeichenerklärung: F.E.=Fetale Erythroblastose, F.d.=Fetopathie diabetica,

Spl.=Splanchnomegalie, F.Dys.=Fetale Dystrophie

mit Fetalen Dystrophie(6) bestand ein relativ großer A:B-Zellen-Quotient, nämlich 1:1,73 bzw. 1:1,7. Ähnlich lagen die Verhältnisse bei dem Kind mit Fetopathia diabetica, bei dem somit die maximale Inselzellhyperplasie doch nicht zu einer stärkeren Zunahme des B-Zellen-Anteils geführt hatte, das A:B-Zellen-Verhältnis betrug 1:1,67.

Die besonders ausgeprägte A-Zellen-Prävalenz bei den Kindern mit Splanchnomegalie(5) und Fetalen Dystrophie(8) spiegelt sich in einem A:B-Zellen-Quotienten von 1:0,68 bzw. 1:0,81 wieder.

Nur wenn man die indifferenten Zellen zu den B-Zellen rechnen würde, erhält man bei unseren Fällen A:B-Zellen-Relationen, wie sie bereits von anderen Autoren gefunden wurden (Tab. 4).

Die B-Zellen-Kerne waren mit Ausnahme der beiden Fälle mit A-Zellen-Prävalenz auffallend groß. Bei allen drei Todesfällen mit Fetalen Erythroblastose wurden B-Zellkern-Durchmesser von 12,5µ bis 18,5µ gemessen. Auch bei Fetopathia diabetica und bei einem Fall von Fetalen Dystrophie(7) wurden B-Zellkern-Durchmesser von 12µ bis 15µ erreicht.

Die B-Zellen im Inselapparat dieser Neugeborenen wiesen somit Zeichen einer verstärkten Aktivität auf. Zusätzlich wurden im 2. Fall mit Fetalen Erythroblastose und bei Fetopathia diabetica Erschöpfungs- und Zerfallserscheinungen der B-Zellen festgestellt.

Periinsuläre Infiltrate von eosinophil granulierten Leukocyten, wie sie KLEIN und FISCHER (1968) bei Fetopathia diabetica beschrieben, wurden weder bei unserem Fall mit Fetopathia diabetica noch bei einem anderen Neugeborenen gefunden.

Die Hypophyse.

Meist bestand eine Prävalenz von δ -Zellen (Tab. 5). Den höchsten δ -Zellen-Anteil an den Hypophysenvorderlappenzellen besaß mit 52% das 3. Kind mit Fetalen Erythroblastose(3), bei den beiden anderen Neugeborenen mit Fetalen Erythroblastose fanden wir dagegen den geringsten δ -Zellen-Anteil im Hypophysenvorderlappen. Der durchschnittliche δ -Zellen-Anteil bei den Todesfällen mit Fetalen Dystrophie betrug 44%.

Die δ -Zell-Kerne wiesen bei allen Fällen Zeichen der Aktivität auf, sie waren groß und hell, bzw. vacuolisiert.

Eine auffällige Prävalenz von α -Zellen im Hypophysenvorderlappen bestand bei dem 2. Kind mit Fetalen Erythroblastose: 43,5% und bei der Fetopathia diabetica(4): 41%. Die Hypophysen- α -Zellen waren stets groß und teilweise vacuolisiert, besonders ausgeprägt fanden sich diese Aktivitätszeichen aber bei den eben genannten Fällen.

	Das A:B-Zellen-Verhältnis bei			
	Fetaler Erythrobl.	Fetopathia diabetica	Splanchno-megalie	Fetaler Dystrophie
Fall Nr. 1-3	1:2,23			
Fall Nr. 4		1:2,33		
Fall Nr. 5			1:1,08	
Fall Nr. 6				1:2,33
Fall Nr. 7				1:2,7
Fall Nr. 8				1:1,38
TERBRÜGGEN	1:2,1 bis 1:2,5			
BRÄHLER und DÄLLENBACH-HELLWEG		1:3		
SEIFERT	1:3	1:5		
van ASSCHE	definiert einen prozentualen B-Zellen-Anteil über 54% als B-Zellen-Hyperplasie.			

Tab. 4 : Das A:B-Zellen-Verhältnis bei acht perinatalen Todesfällen mit Störung der endokrinen Organentwicklung im Vergleich zum A:B-Zellen-Quotienten nach Untersuchungen von anderen Autoren. Bei unseren acht Fällen wurden in dieser Aufstellung die indifferenten Zellen als B-Zellen in den Quotienten mit einbezogen.

Der β -Zellen-Anteil der einzelnen Fälle ist in Tab. 5 angeführt. Erschwankte unbedeutend zwischen 21,5% und 33%, beide Extreme fanden sich bei Fällen mit Fetalen Erythroblastose.

Placenta, Nebenniere und Thymus.

Bei allen Fällen fanden sich Implantations-, Placenta- und Durchblutungsstörungen. Die in Tab. 6 und 7 angewandte Nomenklatur der Placentationschäden richtet sich nach der Einteilung von KLOOS und VOGEL (1968).

Die Placenten bei Fetalen Erythroblastose zeigten relativ schwere Implantationsschäden und vorwiegend Placentationsstörungen des 1. Trimenons: bei allen drei Ramifikationsarrest, bei der dritten zusätzlich noch Persistenz embryonaler Zottenstrukturen. Zudem fanden sich bei der Placenta des 1. Kindes noch konkordant retardierte Zottenstrukturen Typ A und B, bei der Placenta des 2. konkordante Zottenretardierung Typ A, bei der 3. Typ B. Es war also in diesen Abschnitten zwar zur regelrechten Ramifikation bei ungenügender Vascularisation, nicht aber zur Ausbildung von Stoffwechselmembranen gekommen. Der Placenta/Kind-Index war in den Fällen 1 und 2 fast orthologisch (0,131 und 0,129), bei Fall 3 mit 0,181 erhöht.

Die Placentationsstörung war bei dem 2. Kind besonders schwerwiegend. Bereits die Implantation erfolgte als Placenta praevia marginalis mit stark exzentrischem Nabelschnuransatz unter ungünstigen Bedingungen. Dementsprechend waren auch die Durchblutungsstörungen hier stärker ausgeprägt als bei den Placenten der beiden anderen Früchte mit Fetalen Erythroblastose.

Die Nebennieren der drei Kinder waren hyperplastisch (Tab. 8) und wiesen Zeichen einer vorzeitigen Involution auf. Bei den Fällen 1 und 3 fanden sich sogar Kapselblastome als Ausdruck einer länger wirkenden Aktivierung der Außenzone vor der Geburt. Der Thymus zeigte in allen drei Fällen eine Anpassungsreaktion. Der Nebennieren/Thymus-Quotient war mit 4,4 beim 2. Kind sehr stark erhöht, bei den beiden anderen Fällen dagegen mit 2,09 bzw. 2 ebenfalls hoch.

Die Placenta bei Fetopathia diabetica(4) wies diskordant retardierte Zottenstrukturen auf, kombiniert mit Reifungsdissoziation Typ I und II in herdförmiger Ausprägung. Der Placenta/Kind-Index war mit 0,135 nur mäßig erhöht.

Die bei Fetopathia diabetica oft zu beobachtende Nebennierenrinden-Hyperplasie fehlt dementsprechend bei unserem Fall. Die Nebennierenrinden-Außenzone war nur leicht entfaltet, die Zeichen einer protrahierten präpartalen Insuffizienz der placentaren Hormonproduktion wurden somit vermißt. Es ließen sich nur die Folgen einer akuten präfinalen Belastung nachweisen, die sich auch in großflächigen

Laufende Nummer	1	2	3	4	5	6	7	8
Art der Fetopathie *	F.E.	F.E.	F.E.	F.d.	Spl.	F.Dys.	F.Dys.	F.Dys.
HYPOPHYSE Organbefund	Dissoziat. der Zellbalkchen	Hyperämie ödem	hochgr. Hyperämie	Hyperämie	Hyperämie	starke Hyperämie	starke Hyperämie	Hyperämie
Zellzahl pro Blickfeld +	61	53	45	56	54	62	46	52
α -Zellen-Anteil	32%	43,5%	23%	41%	30%	28%	26%	26%
β -Zellen-Anteil	33%	21,5%	25%	23%	29%	30%	32%	26%
γ -Zellen-Anteil	35%	35%	52%	36%	41%	42%	42%	48%
Zellstruktur	vac. Kerne	vac. Kerne	vac. Kerne	vac. Kerne	unauffällig	große Kerne	vac. Kerne	große, helle Kerne
α -Zellen								
β -Zellen								
γ -Zellen								

Tab. 5 : Hypophysenbefunde bei acht perinatalen Todesfällen mit Störung der endokrinen Organentwicklung.
 * Zeichenerklärung: F.E.=Fetale Erythroblastose, F.d.=Fetopathia diabetica, Spl.=Splanchnomegalie, F.Dys.=Fetale Dystrophie
 + Vergrößerung 1:320

"asphyktischen" Thymusblutungen manifestiert hatten. Auch der Nebennieren/Thymus-Quotient von 0,8 war hierfür charakteristisch. Das Kind war intrapartal abgestorben bei Nabelschnurumschlingung des Halses.

Bei Todesfall Nr. 5 mit Splanchnomegalie fand sich eine Hyperplasie der Placenta (PKI 0,174) mit geringgradigem Zeichen eines hormonal bedingten Eibettschadens (diskret disseminierte Persistenz embryonaler Zottenstrukturen neben einer herdförmigen Chorangiomatose, sowie einer kompensatorischen Frühreife der Zottenperipherie-Reifungsdissoziation I).

Die Nebennieren dieses Kindes mit Splanchnomegalie, welches noch intrauterin abgestorben war, trugen Zeichen einer mittelgradigen präpartalen Belastung bei leichter Anpassungsreaktion des Thymus (Nebennieren/Thymus-Quotient 0,71).

Das erste Kind mit Fetalen Dystrophie(6) verdankte seine Unterentwicklung ausgeprägten intermittierenden Durchblutungsstörungen der Placenta. Die Größe des Placenta/Kind-Index von 0,151 resultiert in diesem Falle aus der Untergewichtigkeit des Kindes. Doch fanden sich in der Placenta auch Unreifezeichen: disseminierte Persistenz embryonaler Zottenstrukturen, ferner ein herdförmiger Ramifikationsarrest als Folge einer hormonalen Eibettstörung mit kompensatorisch verstärkter Endzottenvascularisation (Reifungsdissoziation Typ I).

Der Palaeocortex des Interrenalorgans trug Zeichen starker präpartaler Belastung bei nur leichter Geburtsinvolution, die Nebennierenrinden-Außenzone war mäßig entfaltet. Dabei fand sich eine schwere Belastungsreaktion des Thymus (Nebennieren/Thymus-Quotient 0,57).

Beim zweiten, kleineren Neugeborenen mit Fetalen Dystrophie(7) fand sich eine sehr kleine nierenförmige Placenta membranacea partialis. Der Placenta/Kind-Index war mit 0,097 maximal erniedrigt. Die primäre Placentationsstörung bestand in einem herdförmigen Ramifikationsarrest, der Kombinationseffekt in einer vorzeitigen Gefäß- und Stoffwechselmembranausbildung (Reifungsdissoziation Typ I und Angiomatose Typ A), außerdem fanden sich Zeichen für eine intermittierende Durchblutungsstörung.

Die Nebenniere wies in diesem Fall die Zeichen sowohl einer gering ausgeprägten protrahierten, als auch einer starken akuten Belastung auf. Als Hinweis auf eine vorzeitige Aktivierung der Rindenaußenzone waren Kapselblasteme vorhanden. Der Thymus zeigte eine geringe Belastungsreaktion (Nebennieren/Thymus-Quotient 1,3).

Das letzte Kind mit Fetalen Dystrophie(8) war noch kleiner. Hier lag ebenfalls ein schwerer Implantationsschaden vor. Die Placenta extrachorialis marginata subtotalis et accreta besaß Nierenform. Histologisch fand sich eine vorzeitige,

Fall Nr./Art der Fetopathie* Art der PLACENTATIONSSTÖRUNG ↓		1	2	3	4	5	6	7	8
		F.E.	F.E.	F.E.	F.d.	Spl.	F.Dys.	F.Dys.	F.Dys.
Disseminierte Persistenz embryonaler Zottenstrukturen	prononcierte embryonale Reifungs- arretierung	+	+	+		+	+		
	Ramifikationsarrest		+	+			+	+	
	Diskordant retardierte Zottenstrukturen				+				
	Konkordant retardierte Zottenstrukturen Typ A	+	+						
Konkordant retardierte Zottenstrukturen Typ B	retardierte embryonale Reifungs- arretierung	+		+					
	kurzanhaltende em- bryon.Reifungsretar- dierung mit part. komp.Frühreife	+		+	+	+	+	+	+
Reifungsdissoziation I					+				
Reifungsdissoziation II					+				
Interkalärer Ramifikationsdefekt	vorzeitige (partielle) Reifung in der Spätfetal- periode.					+		+	
Chorangiomatosis placentae									
Angiomatose Typ A									
Angiomatose Typ B									
Placenta/Kind-Index		0,131	0,129	0,181	0,135	0,174	0,151	0,097	0,242

Tab. 6 : Placentationsstörungen und der Placenta/Kind-Gewichtsindex(PKI) bei acht perinatalen Todes-
fällen mit Störung der endokrinen Organentwicklung.

* Zeichenerklärung: F.E.=Fetale Erythroblastose, F.d.=Fetopathie diabetica, Spl.=Splanchnomegalie
F.Dys.=Fetale Dystrophie.

Fall Nr. Art der Fetopathie	IMPLANTATIONSSCHADEN	DURCHBLUTUNGSTÖRUNG
1 Fetale Erythroblast.	stark exzentrischer Nabelschnuransatz	intervillöser Thrombus, randständiger paranußer Zottenkollapsheide
2 Fetale Erythroblast.	Placenta prävia marginalis, stark exzentrischer Nabelschnuransatz	subakuter und akuter kirschgroßer inter- villöser Thrombus
3 Fetale Erythroblast.	Sobaumkellenplacenta, markstückgroße Nebenplacenta, marginaler Nabelschnur- ansatz	chronische Infarkte, subakute Zotten- kollapsheide
4 Fetopathie diabetica	längsovale Placenta, Nebenplacenta, stark exzentrischer Nabelschnuransatz	mehrere Randnarben
5 Splanchno- megalie	leicht exzentrischer Nabelschnuransatz	randständiges retroplacentares Hämatom
6 Fetale Dystrophie	stark exzentrischer Nabelschnuransatz	Randnarben(2), chron. Infarkte, Zotten- kollapsheide(3), retroplacentare Hämatome
7 Fetale Dystrophie	nierenförmige Placenta membranacea part. stark exzentrischer Nabelschnuransatz	Randnarben(2), chron. intervill. Thromben(3) mehrere akute Zottenkollapsheide, retroplacentare Hämatome(3)
8 Fetale Dystrophie	nierenförmige Placenta extrachorialis marginata subtotalet et accreta, stark exzentrischer Nabelschnuransatz	Randnarben, mehrere akute Zottenkollaps- heide

Tab. 7 : Der Implantationsschaden und die Durchblutungsstörungen der Placenta bei acht perinatalen Todesfällen mit Störung der endokrinen Organentwicklung.

teils angiomatöser Endzottenreifung. Der stark erhöhte Placenta/Kind-Index von 0,242 ist typisch für die Kombination einer hypoplastischen Frühgeburt mit angiomatöser Zottenhyperplasie der Placenta. Die Durchblutungsstörungen waren weniger stark ausgeprägt als in den beiden anderen Fällen mit Fetalen Dystrophie.

Die Nebennieren waren hypoplastisch und zeigten Zeichen einer verzögerten Involution, bei nur geringer subakuter Entfaltung der Nebennierenrinden-Außenzone. Dabei fand sich eine akute Belastungsreaktion des Thymus (Nebennieren/Thymus-Quotient 0,37).

Laufende Nummer Art d. Fetopathie *	1 F.E.	2 F.E.	3 F.E.	4 F.d.	5 Spl.	6 F.Dys.	7 F.Dys.	8 F.Dys.
Nebennieren- gewicht (g)	13,6	8	4	8	10	7,8	6,1	4,6
relatives Neben- nieregewicht	0,395	0,225	0,16	0,19	0,26	0,3	0,265	0,26
Organbefund NEBENNIERE	Hyperplasie, starke präpartale Belastg. unvollständige Geburtsinvolutions, Kapselblasteme	Hyperplasie, protrahierte vorzeit. Involution leichten Grades	Hyperplasie, vorzeitige präpartale Belastung, Kapselblasteme	Zeichen ganz geringgrad. präpartaler Belastung, unvollständige Geburtsinvolutions	Zeichen mittelgrad. präpart. Belastung, mittelgradige Involutionshyperämie	starke präpartale Belastung, leichte Geburtsinvolutions	gering protrahierte bis starke subakute Belastung, Kapselblasteme	Hyperplasie der Innenzone, verzögerte Involution
Thymus- gewicht (g)	6,5	1,6	2	10	14	13,6	4,7	12,4
relatives Thymusgewicht	0,19	0,05	0,08	0,24	0,36	0,52	0,2	0,69
Organbefund THYMUS	Anpassung	Anpassung	Anpassung	akute Belastung, großfleck. Blutungen	leichte Anpassung	schwere akute Belastung	akute Belastung	akute Belastung
Nebennieren/ Thymus-Quotient	2,09	4,4	2	0,8	0,71	0,57	1,3	0,37

Tab. 8 : Nebennieren- und Thymusbefunde sowie der Nebennieren/Thymus-Quotient von acht perinatalen Todesfällen mit Störung der endokrinen Organentwicklung.

* Zeichenklärung: F.E.=Fetale Erythroblastose, F.d.=Fetopathia diabetica, Spl.=Splanchnomegalie, F.Dys.=Fetale Dystrophie

BESPRECHUNG

Die Poly- und Makronesie des Inselapparates bei Feten diabetischer Mütter haben jahrzehntelang ein wissenschaftliches Interesse gefunden (BAYER 1941, KLOOS 1952, van BEEK 1956, GLADTKE 1969).

Andere Autoren haben darauf hingewiesen, daß diese Veränderungen und auch die damit gekoppelte B-Zellen-Hyperplasie nicht als diabetes-spezifisch anzusehen sind (KLOOS 1952, BRÄHLER und DALLENBACH-HELLWEG 1963, KLEIN und FISCHER 1968).

BORCHARD und MÜNTEFERING (1969) haben anhand eines relativ großen Kollektivs von perinatalen und Säuglingstodesfällen kritische Grenzwerte ermittelt für die Inseldichte, den durchschnittlichen mittleren und den durchschnittlichen maximalen Diameter und die prozentuale Flächenbeteiligung der Inseln am Pankreasgewebe. Danach soll ein durchschnittlicher mittlerer Inseldurchmesser oberhalb der kritischen Grenze von 100μ als Indiz für eine diabetische oder prädiabetische Stoffwechsellage der Mutter anzusehen sein, während anderen Parametern nur eine geringe praktische Aussagekraft zukommen soll.

Durch quantitative und qualitative Analysen des Inselapparates bei perinatalen Todesfällen mit Fetalen Erythroblastose, Fetopathia diabetica, Splanchnomegalie und Fetalen Dystrophie konnten wir nachweisen, daß die Bedeutung dieses "Grenzwertes" von 100μ nicht richtig eingeschätzt wurde.

So fanden wir bei 3 Todesfällen von Fetalen Erythroblastose neben Polynesie eine Makronesie mit durchschnittlichem mittleren Durchmesser von 110μ , bzw. $140,5\mu$ und 120μ - also jeweils über der von BORCHARD und MÜNTEFERING postulierten 100μ -Grenze - zudem noch kombiniert mit einer B-Zellen-Hyperplasie.

An den Inselverhältnissen des 2. Falles von Fetalen Erythroblastose lassen sich die dabei relevanten pathogenetischen und morphokinetischen Gesetzmäßigkeiten am besten darstellen.

Das altersentsprechende exokrine Pankreasgewebe war mit Inseln gleichsam übersät. Mit 4,15 Inseln pro Blickfeld wurde ein Polynesiegrad erreicht, wie er sich in keinem anderen Fall gleicher Altersstufe bot. Die Makronesie wurde besonders durch den größten gemessenen mittleren Durchmesser (einer Insel) von $281,5\mu$ deutlich. Gemäß der Hypothese von KLOOS, daß ein frühfetalen Reiz zur Polynesie, ein später einsetzender Reiz zur Inselhypertrophie führt, wäre die Annahme berechtigt, daß bei diesem Kind schon in der frühen Fetalperiode ein übermäßiger insulotroper Reiz eingesetzt hat, der bis zum Ende der Schwangerschaft eine zunehmende Verstärkung erfuhr. Der Beginn der

zugrundeliegenden Entwicklungsstörung kann einigermaßen genau bestimmt werden. Das Kind war mit einem Ventrikelseptumdefekt behaftet, eine charakteristische Mißbildung der 5. Woche. Auch die Art der Placentationsstörung sprach für den Beginn der Fehlentwicklung zu diesem Zeitpunkt (KLOOS und VOGEL 1969).

Der durchschnittliche A:B-Zellen-Quotient von 1:1,73 bzw. der B-Zellen-Anteil von 50% dokumentiert die Prävalenz der insulinproduzierenden Zellformen in dem Inselssystem dieses Falles.

Bei den beiden anderen Todesfällen mit Fetalen Erythroblastose waren Polynesie, Makronesie und B-Zellen-Hyperplasie weniger stark ausgeprägt (Tab. 3). Grundsätzlich war jedoch die gleiche Art der Inselveränderung vorhanden. Es handelt sich somit lediglich um graduelle Unterschiede bei dem gleichen pathogenetischen Mechanismus.

Bei Fall 4, einer Fetopathia diabetica bestand nur ein Polynesiegrad von 1,6, obwohl das Kind dieselbe Tragzeit aufwies, wie der eben erörterte Fall von Fetalen Erythroblastose(2). Für den Keimling bestanden also nach der oben erwähnten Hypothese von KLOOS im 2. Gestationsmonat noch überwiegend physiologische Stoffwechselbeziehungen. Für die sich erst später manifestierende Stoffwechselregulationsstörung ist die starke Vergrößerung der Einzelinsel charakteristisch (Abb. 1). Inseln mit einem mittleren Durchmesser von 360 μ , 375 μ oder sogar von 418 μ können als Rieseninseln angesehen werden. Diese großen Inseln hatten A:B-Zellen-Quotienten von 1:1,54, 1:2,9 und 1:2. Vier Inseln mit Prävalenz von A-Zellen (1:0,6 bis 1:0,86) erreichten nur mittlere Durchmesser von 94 μ bis 140 μ . Der durchschnittliche A:B-Zellen-Quotient des Inselapparates dieses Falles betrug 1:1,67. Er lag damit unter dem A:B-Zellen-Quotient bei einem Fall mit Fetalen Erythroblastose und bei zwei Fällen von Fetalen Dystrophie.

Die ausgeprägte Makronesie hatte zwar zu einer starken Erhöhung der gesamten B-Zellen-Zahl geführt - 2763 B-Zellen in 50 Inseln wurden in keinem der anderen 7 Fälle gezählt -, doch stellte der A:B-Zellen-Quotient von 1:1,67 den Beweis dafür dar, daß hier in den vergrößerten Inseln alle Zellelemente vermehrt waren, ein Befund, der ebenfalls die diagnostische Bedeutung eines "kritischen Grenzwertes", des mittleren Inseldiameters von 100 μ von BORCHARD und MÜNTEFERING, in Frage stellt.

Bei dem Neugeborenen mit Splanchnomegalie(5) war es im Rahmen einer mittelgradigen Polynesie (Polynesiegrad 2,8) zu einer exzessiven Vermehrung der A-Zellen gekommen (A:B=1:0,67). Die absolute B-Zellen-Zahl betrug nur 933 Zellen in 50 Inseln. Die beiden größten Inseln mit mittleren Durchmessern von 203 μ und 219 μ wiesen einen

A:B-Zellen-Quotienten von 1:0,19 bzw. 1:0,27 auf! Sieben Inseln mit einem Überwiegen des B-Zellen-Anteils erreichten nur einen mittleren Durchmesser unter 94 μ .

Auch in diesem Fall wurde der kritische Grenzwert von 100 μ überschritten. Der durchschnittliche mittlere Durchmesser betrug 120 μ . Ein Diabetes der Mutter bestand nicht, auch von einer prädiabetischen Stoffwechselsituation oder einer Gestose war nichts bekannt, obwohl die Placentationsstörung auf einen hormonal bedingten Eibetttschaden hinwies. In der Anamnese der Mutter war die Geburt eines Kindes vermerkt, das nach 3 Monaten an einem Herzfehler verstarb. Auch bei dem 1. Kind findet sich also ein Hinweis auf eine frühfetale, um die gleiche Zeit, die 5. Gestationswoche, manifest werdende Entwicklungsstörung.

Die Besonderheit der Inselentwicklung besteht bei diesem Kind darin, daß die sonst zu beobachtende Kombination von Makro- und Polynesie mit relativer B-Zellen-Hyperplasie nicht angetroffen wurde.

Für eine fundamentale Störung der Entwicklung des gesamten Endokriniums sprechen das gleichzeitige Bestehen einer connatalen Struma und einer erheblichen Skelettsklerose. VOGEL (1968) hatte an einem Fall von sporadischem Kretinismus zeigen können, daß der Mangel an Schilddrüsenhormon beim Feten zu umfassenden Regulationsstörungen im endokrinen Organsystem führt, so auch zu Veränderungen des fetalen Inselapparates.

Eine Inselhyperplasie des fetalen Pankreas, bzw. eine vermehrte Glukoseutilisation auf Grund eines fetalen Hyperinsulinismus führt nicht zwangsläufig zu einer Konstitutionsveränderung mit Makrosomie, wie sie bei exemplarischen Fällen von Fetopathia diabetica zu beobachten ist. Dies konnte an zwei untersuchten Todesfällen mit Fetalen Dystrophie demonstriert werden.

Die bei Fall 6 und 7 bestehende Polynesie von 2,6 bzw. 2 Inseln pro Blickfeld war bemerkenswerterweise stärker ausgeprägt als die bei der von uns untersuchten Fetopathia diabetica. Dagegen war die Makronesie mit 120 μ und 100 μ durchschnittlicher mittlerer Durchmesser etwas weniger stark entwickelt, obwohl der Zellbestand zugunsten des B-Zellen-Anteils mit einem A:B-Zellen-Quotienten von 1:1,7 und 1:1,69 (Tab. 3) verschoben war. Im Fall 6 fanden sich nur 2 Inseln, bei Fall 7 nur eine Insel mit einem überwiegenden A-Zellen-Anteil.

Umgekehrt zeigte der Todesfall Nr. 8 mit Fetalen Dystrophie einen Polynesiegrad von 3,85 und eine Prävalenz der A-Zellen (Gesamtanteil 42%, A:B=1:0,81).

Bei den beiden Fällen 6 und 7 hat danach, ebenso wie bei der Fetalen Erythroblastose, ein frühfetaler Reiz zur

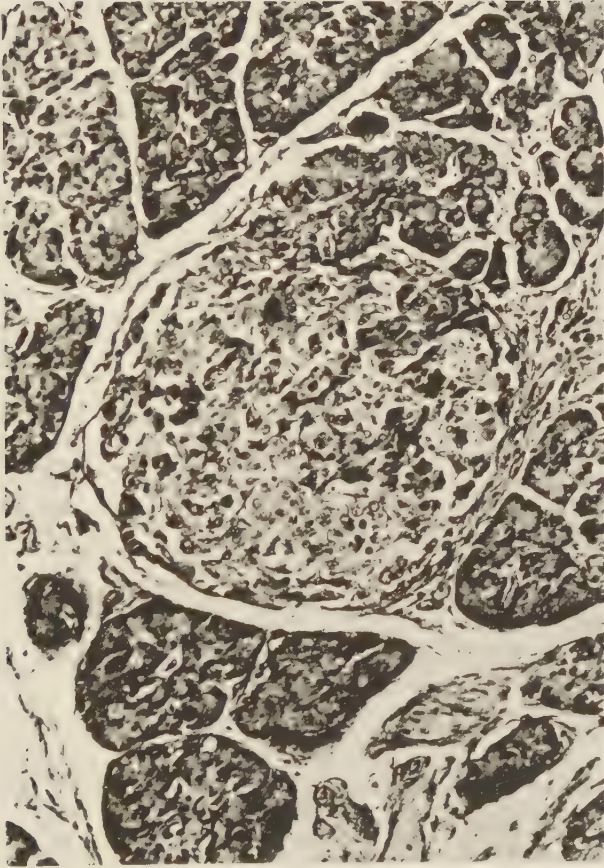


Abb. 1 : Rieseninsel mit B-Zellen-Hyperplasie
im Pankreas eines intrapartal ver-
storbenen Kindes mit Fetopathia
diabetica (1:40)

Polynesie und A-Zellen-Aktivierung mit nachfolgender, gegenregulatorischer B-Zellen-Hyperplasie geführt. Ausgewiesen ist das Vorliegen einer frühfetalen Entwicklungsstörung mit dem Terminationspunkt in der 5. Gestationswoche bei Fall 7 mit dem auffallend hohen A:B-Zellen-Quotienten im Inselapparat wiederum durch einen Ventrikelseptumdefekt.

Auch die Inselbefunde bei einem weiteren Fall von Fetalen Dystrophie(8) lassen sich trotz der A-Zellen-Prävalenz durch den erörterten pathogenetischen Mechanismus zwanglos erklären. Die Frucht befand sich hinsichtlich der allgemeinen Reifezeichen in einem früheren Entwicklungsstadium als die beiden anderen Fälle. Zudem war die Schwangerschaft früher beendet worden, nämlich im 9. Monat durch Sectio, so daß für eine kompensatorische B-Zellen-Hyperplasie erst kürzere Zeit zur Verfügung stand. Bei 10 Inseln fand sich immerhin schon ein A:B-Zellen-Quotient zwischen 1:1 und 1:1,46.

Die grundsätzliche Bedeutung der Feststellung einer Inselgewebshyperplasie bei Fetalen Dystrophie mit einer relativen B-Zellen-Hyperplasie, -bei 2 unserer Fälle ausgeprägter als bei einem Fall von Fetopathia diabetica!-, besteht in der Tatsache, daß dem Pathologen durch die Analyse des Pankreas Aussagen über die spätfetale Stoffwechselregulierung ermöglicht werden.

Andererseits verlangt eine derartige Aussage auch die Einbeziehung einer qualitativen cytologischen Analyse des Inselapparates. So zeigte das Inselgewebe eines Falles von Fetalen Dystrophie(7) mit einem durchschnittlichen mittleren Durchmesser von "nur 100µ" einen wesentlich höheren relativen B-Zellen-Gesamtanteil als die Fetopathia diabetica mit einem überhöhten durchschnittlichen mittleren Diameter von 205µ.

Eine gradlinige Korrelation zwischen Inselzellmasse und einer bestimmten Stoffwechselsituation der Mutter (z.B. bei Fetopathia diabetica) besteht nicht und ist auch der Natur der inkretorischen Steuerungsprinzipien entsprechend gar nicht zu erwarten.

GÜTHERT (1940) hatte durch Gaben von Hypophysenvorderlappenextrakten die Neubildung kleinster Inseln in der Nähe von exokrinen Ausführungsgängen im Pankreas von jungen Ratten herbeiführen können.

Die Gesetzmäßigkeit eines Zusammenhanges zwischen Hypophysenfunktion und Entwicklung des Inselgewebes auch für die Verhältnisse beim menschlichen Feten konnte van ASSCHE (1968) durch die Beobachtung an einem Naturexperiment mit umgekehrtem Vorzeichen: bei der anencephalen Frucht einer diabetischen Mutter, beweisen.

FERNER (1950) erkannte, daß ein Zusammenhang zwischen dem somatotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens und den Glukagon bildenden Elementen im Inselapparat von Embryonen und beim Kind in der Wachstumsphase bestehen müsse.

Nur zwei unserer Fälle, nämlich Fall 2 mit Fetalen Erythroblastose und Fall 4 mit Fetopathia diabetica, wiesen im Hypophysenvorderlappen eine deutliche Vermehrung der α -Zellen auf (Tab. 5); beide Male bestand eine starke Makrovesie des Inselapparates (maximaler mittlerer Durchmesser 281,5 μ und 418 μ), die unter Berücksichtigung der oben geschilderten Gesetzmäßigkeiten als Ausdruck einer besonderen Aktivität der diencephalo-adenohypophysären Funktionseinheit des Feten zu verstehen ist.

Der α -Zellen-Anteil im Hypophysenvorderlappen der anderen Fälle war nicht erhöht, doch fanden sich Zeichen einer starken Aktivität dieser Zellen.

Diese Befunde sind somit den Verhältnissen bei einem pathologisch gesteigerten Wachstum des Adoleszenten vergleichbar: der Diabetes als wichtigste Komplikation des hypophysären Riesenwuchses und der Akromegalie wird als sogenannter "Hypophysendiabetes" (YOUNG) definiert. Der hierbei wirkende pathogenetische Mechanismus führt von der STH-bedingten A-Zellen-Stimulierung des Inselapparates zur Steigerung der Glukagon-gesteuerten Kohlenhydratausschüttung aus der Leber und zu einer sekundären B-Zellen-Hyperplasie zur Erhaltung der Homöostase. Dabei kommt es bei einem Teil der Fälle (in ca. 20%) zur Erschöpfung der B-Zellen und damit zum Gegenregulationsdiabetes (FANCONI nach YOUNG).

Auch bei unseren Fällen mit B-Zellen-Hyperplasie konnten Zeichen von Hyperaktivität nachgewiesen werden. Neben der B-Zellen-Aktivierung waren auch Zeichen der Erschöpfung (Karyolysis bei hellen, ungranulierten Zellen) zu finden, besonders ausgeprägt im Fall 2, einem großen Kind mit Fetalen Erythroblastose und in dem Fall mit Fetopathia diabetica(4), bei denen auch die Leber eine Glykogenerschöpfung aufwies. Im ersteren Fall fanden sich noch geringe Glykogenreste; dieses Kind hatte nur 27 Minuten gelebt, während die Leber des intrapartal verstorbenen Kindes mit Fetopathia diabetica völlig glykogenentspeichert angetroffen wurde. Dieser Zustand kann bei einer Totgeburt, bzw. bei einer so kurzen Lebenszeit wie bei dem Fall mit Fetalen Erythroblastose(2) durchaus als Glukagoneffekt, wie im YOUNG-Schema dargestellt, gewertet werden. Auch die Prävalenz der α -Zellen in der Hypophyse dieser beiden Kinder und die Erschöpfungszeichen der B-Zellen fügen sich sinnvoll in dieses Schema.

Die Makronesie in dem Inselapparat dieser beiden Fälle war mit $281,5\mu$ und 416μ maximalem mittleren Durchmesser unterschiedlich stark ausgeprägt. Wir haben oben dargestellt, daß ein frühfetalen Reiz beim 2. Fall mit Fetalen Erythroblastose(2) eine verstärkte Inselaussprossung (Polynesiegrad 4,15) im 2. Gestationsmonat verursacht hat, während demgegenüber die Polynesie bei unserem Fall mit Fetopathia diabetica nur geringgradig ausgeprägt war (Polynesiegrad 1,67). Für den Keimling hatten zu dieser Zeit der Entwicklung in utero also noch relativ orthologische Verhältnisse geherrscht.

Beim Einsetzen einer hypophysären Regulationswirkung auf das Inselgewebe wurden also im angeführten Beispiel einer Fetalen Erythroblastose(2) viele kleine Inselanlagen, im 2. Beispiel, einer Fetopathia diabetica, nur eine geringere Zahl von Inseln angetroffen. Da die cytologische Differenzierung der α -Zellen des Hypophysenvorderlappens nach den β - und den γ -Zellen und zwar bei einer Länge des Feten von 45 mm (GROSSER/ORTMANN) bis 88 mm (TONUTTI und FETZER) - also erst im 2. bis 3. Gestationsmonat erfolgt, hatte der Hypophysäre Reiz bei der Fetalen Erythroblastose(2) eine mittelgradige Vergrößerung vieler Inseln ($140,5\mu$ durchschnittlicher mittlerer Durchmesser) und bei unserem Fall mit Fetopathia diabetica(4) eine maximale Vergrößerung weniger Inseln (205μ durchschnittlicher mittlerer Durchmesser) zur Folge (Abb. 1 und 2).

Die Pathologie des Feten und Neugeborenen ist nur als Kyematopathologie zu verstehen (KLOOS), deshalb können auch die Veränderungen an den fetalen endokrinen Organen nur im Zusammenhang mit den Störungen der Placentarentwicklung gesehen werden.

Primäre Placentationsstörungen waren besonders in den Fällen relevant, die einen höheren Polynesiegrad als 2,5 aufwiesen. Am stärksten ausgeprägt waren die frühfetalen Entwicklungsabartigkeiten der Placenta beim 2. Fall mit Fetalen Erythroblastose (Ramifikationsarrest und Übergang in konkordant retardierte Zottenstrukturen Typ A), bei dem mit 4,15 der höchste Polynesiegrad erreicht wurde und bei dem sich ein Ventrikelseptumdefekt als ein weiteres Zeichen für eine schwere Störung der intrauterinen Entwicklung während des 2. Gestationsmonats fand (KLOOS und VOGEL 1969). Die Entwicklung der endokrinen Organe dieses Feten stand ganz im Zeichen der Anpassung an die mangelhafte Vascularisation und Stoffwechselmembranausbildung in der Placenta, bzw. das ungewöhnlich lange Andauern anaerober Stoffwechselverhältnisse, welche noch zusätzlich durch Durchblutungsstörungen (Tab. 7) gefördert wurden. Über den oben dargestellten hypophysär gesteuerten Regulations-

mechanismus war es im Inselorgan zur Makronesie mit B-Zellen-Hyperplasie gekommen zwecks Erreichung des Homöostase mit Hilfe einer bestmöglichen Glukose=utilisation.

Die Nebennieren dieses Kindes waren im Rahmen der quantitativen Kompensation des Zottenapparates der Placenta (KLOOS 1969) hyperplastisch, sie zeigten fernerhin, koordiniert zu den Durchblutungsstörungen der Placenta, eine protrahierte vorzeitige Involution.

Bei den beiden anderen Fällen mit Fetalen Erythroblastose fand sich als primäre Placentationsstörung ebenfalls ein Ramifikationsarrest, im Fall 3 zusätzlich eine Persistenz embryonaler Zottenstrukturen Typ B, im Fall 1 konkordant retardierte Zottenstrukturen Typ A und B.

Entsprechend der ausgeprägten Reifungsarretierung der Placenta war im Fall 3 der Inselapparat stärker kompensatorisch aktiviert. Die Makronesie und die B-Zellen-Hyperplasie mit einem A:B-Zellen-Quotienten von 1:1,67 und einem durchschnittlichen mittleren Inseldiameter von 120μ waren größer als bei Fall 1 (A:B/1:1,51 bzw. 110μ).

An den Nebennieren von Fall 1 und 3 wurde kein Unterschied hinsichtlich der Folgen einer vorzeitigen, schleichenden Placentainsuffizienz deutlich. Bei beiden Fällen hatten sich als Zeichen für eine intensive vorzeitige Aktivierung der Rindenaußenzone Kapselblasteme gebildet.

Bei dem Todesfall mit Fetopathia diabetica(4) fanden sich diskordant retardierte Zottenstrukturen als primäre Placentationsstörung nur herdförmig ausgeprägt. Der frühfetale, zur Polynesie des Inselapparates führende Reiz stand hier also nicht im Vordergrund, wie auch der Polynesiegrad von nur 1,67 zeigte.

Als Folge der bestehenden Reifungsdissoziation Typ I und der dabei vorliegenden Unreife der Austauschmembranen mit pathologischer Verbreiterung der Diffusionsstrecken hatte hier während der spätfetalen Entwicklungsphase ein Versorgungsmangelzustand geherrscht, der im Inselapparat, ähnlich wie bei Fall 2 hypophysär protegiert, zur massiven Vergrößerung der Einzelinsel und zur B-Zellen-Hyperplasie geführt hat.

Im Gegensatz zu den drei Fällen mit Fetalen Erythroblastose hatten in diesem Fall einer Fetopathia diabetica die endokrinen Anpassungsvorgänge nur ein System, nämlich das primär den Kohlenhydrathaushalt steuernde Inselsystem betroffen. Die Nebennieren zeigten nur ganz geringe Zeichen einer präpartalen Belastung bei unvollständiger Geburtsinvolution.

Dieser Befund steht im Gegensatz zu der oft beobachteten

Nebennierenhyperplasie bei Kindern diabetischer Mütter, welche sich aus den dabei anzutreffenden Placentaveränderungen mit schwerer Reifungsarretierung im 1. Trimenon mit kompensatorisch gesteigertem Wachstum der Placenta erklärt (KLOOS 1969).

Bei unserem Fall ist jedoch die Prävalenz der α -Zellen (41%) im Hypophysenvorderlappen ein deutlicher Hinweis auf eine vorrangige Bedeutung des α -Zellen-A-B-Zellen-Regelkreises, also einer Regulation der Kohlenhydratstoffwechsellaage bei nur mäßigem Einschalten der fetalen Nebenniere mit ihrer Möglichkeit einer Stimulierung der Glukoneogenese, wie es im übrigen nur bei pathologischer vorzeitiger Stimulierung der Rindenaußenzone anzunehmen wäre.

Bei dem Todesfall Nr. 5 mit Splanchnomegalie war eine Polynesie des Pankreas mit dem Polynesiegrad von 2,8 mit einer primären Placentationsstörung des 1. Trimenons, Persistenz embryonaler Zottenstrukturen, kombiniert. In diesem Fall bestand jedoch eine A-Zellen-Hyperplasie. Dem insulotropen Reiz der Frühfetalperiode ist hier also keine gegenregulatorische B-Zellen-Vermehrung gefolgt. Die kongenitale Struma und die Skelettsklerose sind ein Hinweis auf das Wirken einer andersartigen endokrinen Dysregulation bzw. Gegenregulation, die an dieser Stelle aber nicht erörtert werden soll.

Dieser Fall eignet sich jedoch besonders gut, um die prognostische Bedeutung der Kyematopathologie darzutun:

Der erhöhte Placenta/Kind-Index (0,174) und die Art der Reifungsstörung der Placenta (Persistenz embryonaler Zottenstrukturen, Reifungsdissoziation Typ I und Chorangiomatose) besagen, daß diese hyperplastische, unreife Placenta trotz verlängerter Tragzeit nicht die optimale Entwicklung der Frucht gewährleisten konnte. Die Größe des Kindes und die termingerechte Geburt (mit Zeichen der Übertragung am Kind) haben eine Reife vorgetäuscht, die sich bei der Inspektion der Placenta als trügerisch erweist. Manche dieser Kinder werden lebend geboren. Bei rechtzeitiger Beurteilung der Placenta sollte man diesen daher eine besonders intensive Pflege angedeihen lassen.

Bei den Fällen mit Fetalen Dystrophie fanden sich unterschiedliche Placentationsstörungen und entsprechend uneinheitliche Befunde am fetalen Endokrinium.

Im 2. Fall mit Fetalen Dystrophie(7) hatte in der 1. Phase der Inselentwicklung nur eine geringe Steigerung des insulotropen Reizes stattgefunden, wie der Polynesiegrad von 2 zeigt. Die embryonale Placentationsstörung - ausgewiesen durch einen nur herdförmigen Ramifikationsarrest - hatte nur kurzzeitig eingewirkt.

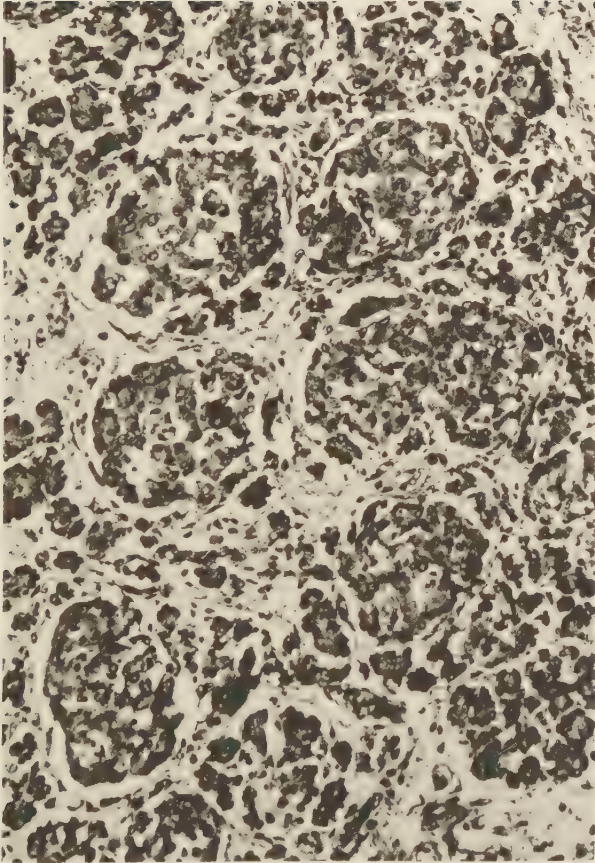


Abb. 2 : Polynesie mit B-Zellen-Hyperplasie
im Pankreas eines perinatal ver-
storbenen Kindes(2) mit Fetalen
Erythroblastose (1:40)

Allerdings muß diese primäre Entwicklungsstörung recht einschneidend gewesen sein, wie der Herzfehler des Kindes beweist (Tab. 1). Sie war bald von einem mehrgleisigen Kompensationsmechanismus der Placenta (dissoziierte Reifungsstörung Typ I und, später etablierte, Angiomatose Typ A) abgelöst worden.

Parallel zu den Kompensationsvorgängen in der Placenta ist im Inselorgan primär ein Inselwachstum induziert worden, dem, als weiterer Anpassungsversuch an die placentogen reduzierte Stoffwechselsituation, eine erhebliche B-Zellen-Hyperplasie und -Hypertrophie innerhalb der neugebildeten Inseln gefolgt ist. Auch die Kapselblasteme in der Nebennierenrinde sind Ausdruck einer vorzeitigen, verstärkten Anpassungsleistung des fetalen Organismus.

Die kompensatorisch überstürzte Reifung der Placentazotten und die Aktivierung der fetalen endokrinen Organe hatten bis zu einer gewissen Grenze die Nachholleistung der fetalen Entwicklung ermöglicht: die Dystrophie des Kindes war hier weniger stark ausgeprägt als bei den beiden anderen Mangelgeburten.

Im 1. Fall mit Fetaler Dystrophie(6) hatte dagegen in der 1. Phase der Inselentwicklung ein recht ausgeprägter insulotroper Reiz eingewirkt, wie der Polynesiengrad von 2,6 beweist. Dementsprechend fanden sich in der Placenta, dem "Triggerorgan" dieses Reizes, Zeichen einer prononcierten embryonalen Reifungsarretierung (disseminierte Persistenz embryonaler Zottenstrukturen, Ramifikationsarrest). Hinsichtlich der weiteren Entwicklungskorrelation zwischen Placenta und Inselorgan sind diese beiden Fälle(6 und 7) von Fetaler Dystrophie fast identisch. Im 2. Fall(7) war es lediglich zu einer noch stärkeren Stimulation der einzelnen B-Zellen gekommen, wie Riesen-B-Zellen-Kerne mit einem Durchmesser von 12,5µ dokumentieren.

Die Entwicklung der Placenta bei dem dritten Fall mit Fetaler Dystrophie(8) war am schwersten gestört. Es bestand ein nachhaltiger Implantationsschaden (Placenta extrachorialis marginata subtotalis et accreta). Aus der Schwangerschaftsanamnese der 30-jährigen IV-para ist eine Blutung im ersten Trimenon bekannt, als deren Ursache ein Abtreibungsversuch nicht sicher auszusprechen war. Im Inselorgan dieses Kindes fanden wir, den schweren Frühschäden entsprechend, einen hohen Polynesiengrad von 3,85. Die Arretierung der Zottenreifung blieb trotz vorzeitiger, teils angiomatöser Endzottenreifung (Reifungsdissoziation Typ I) nur ungenügend kompensiert, wie der stark erhöhte Placenta/Kind-Index von 0,242 demonstriert und was auch die Weiterentwicklung des Kindes verhinderte. Dementsprechend überwog die A-Zellen-Komponente im Insel-

apparat. Die Gegenregulation durch B-Zellen war erst im Ansatz (10 von 50 Inseln mit B-Zellen-Prävalenz) vorhanden.

Dieses Kind mit der großen unreifen Placenta, dem Pankreas, dessen Inselzellentwicklung in einem frühen Entwicklungsstadium steckenblieb, und kleinen Nebennieren mit relativer Hyperplasie der Innenzone war von den drei dystrophischen Kindern ohne Zweifel am wenigsten geburtsfähig.

Nach diesen Untersuchungen an drei perinatalen Todesfällen mit Fetalen Dystrophie stellt sich uns das Phänomen der "small-for-date-infants" primär als Folge eines frühen Defekts der Placentaentwicklung dar. Wesentlich für das weitere Schicksal des Feten und schließlich für den Grad der Dystrophie ist jedoch nicht nur diese primäre Störung, sondern auch die Kompensationspotenz und -tendenz des fetalen Endokriniums!

ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Veränderungen am fetalen Inselapparat wie Polynésie, Makronesie und B-Zellen-Hyperplasie dürfen nicht isoliert beurteilt werden.
- 2) Polynésie ist Ausdruck eines im embryonalen Stadium manifest werdenden gesteigerten Insulotropismus, Makronesie eines im spätfetalen Entwicklungszustand beginnenden oder anhaltenden gesteigerten insulotropen Reizes.
- 3) Die beim Tier und beim Erwachsenen nachgewiesenen Steuerungsmechanismen des endokrinen Apparates wirken sich auch während der fetalen Entwicklung aus.
- 4) Die fetale Hypophyse ist ein dominierendes Glied bei der Interferenz verschiedener endokriner Funktionskreise. Die α -Zellen des Hypophysenvorderrappens fördern die Inselzellproliferation und die A-Zellen-Differenzierung.
- 5) Besonderheiten im Verhalten der fetalen inkretorischen Organe erklären sich durch die Intervention eines weiteren großen extrakorporalen innersekretorischen Organs, der Placenta.
- 6) Eine Entwicklungsarretierung der Placenta führt auf zweierlei Weise zur Störung in der Entwicklung des fetalen Endokriniums; in erster Linie durch eine Beeinträchtigung und Verzögerung der Umstellung des embryonalen zum spätfetalen Stoffwechselregime; demgegenüber spielt eine spezifische hormonale Intervention (BERLE 1969, PHILIPP 1956) nur eine untergeordnete Rolle.
- 7) Der Grad der placentaogenen Retardierung des Stoffwechselregimes sowie seine Dauer - beeinflussbar durch vorzeitige Vascularisation der Endzotten - entscheiden über Manifestation und Intensität der Polynésie und Makronesie, allerdings nur bei Intaktheit der übrigen inkretorischen Funktionen des Feten, speziell des diencephalo-hypophysären Systems.
- 8) Die B-Zellen-Hyperplasie des fetalen Inselapparates ist Ausdruck einer gegenregulatorischen Anpassung an den gesteigerten, primär eine Glukagonüberproduktion hervorbringenden Insulotropismus der Hypophysen- α -Zellen.
- 9) Makronesie oder B-Zellen Hyperplasie des fetalen Inselapparates können demnach nicht als differentialdiagnostische Kriterien zur Verifizierung einer mütterlichen Kohlenhydratstoffwechselstörung herangezogen werden.

LITERATUR

van ASSCHE, F.A.:

A Morphological Study of the Langerhans' Islets of the Fetal Pancreas in Late Pregnancy.
Biol. Neonat. 12, 331 (1968)

BACHMANN, K.D.:

Die Hypoglykaemien des Neugeborenen.
Mschr. Kinderheilk. 117, Heft 4, 230 (1969)

BAYER, J.:

Die Hypertrophie der Pankreasinseln bei Neugeborenen diabetischer Mütter in ihren Beziehungen zu den anderen Regulatoren des Zuckerstoffwechsels.
Virchows Arch. path. Anat. 308, 659 (1941)

van BEEK, C.:

Embryopathia diabetica und die Diagnostik des mütterlichen Diabetes mittels Sektion ihres totgeborenen Kindes; in: Probleme der fetalen Endokrinologie. Springer-Verlag, Berlin (1956)

BERLE, P.:

Der Gehalt an choralem Gonadotropin im Fruchtwasser während normaler und pathologischer Schwangerschaft.
Acta endocr. (Kbh.) 61, 369 (1969)

BORCHARD, F. und MÜNTEFERING, H.:

Beitrag zur quantitativen Morphologie der Langerhansschen Inseln bei Früh- und Neugeborenen.
Virchows Arch. path. Anat. 346, 178 (1969)

BRÄHLER, H.J. und DALLENBACH-HELLWEG, G.:

Die Langerhansschen Inseln bei fetaler Erythroblastose.
Virchows Arch. path. Anat. 336, 544 (1963)

BUSCH, W.:

Intrauterine fetale Mangelentwicklung.
Münch. Med. Mschr. 111, 2392 (1969)

DANKS, D.M.:

Childhood Hypoglycaemia as a Sequel of Erythroblastosis foetalis.
Acta Paediat. Scand. 58, 369 (1969)

FANCONI, G.:

Lehrbuch der Pädiatrie von G. Fanconi und A. Wallgren,
8.Auflage (1967), Seite 218

FERNER, H.:

Studien über die Histophysiologie des Inselsystems der
Bauchspeicheldrüse und den Diabetes mellitus.

Virchows Arch. path. Anat. 319, 390 (1950)

FERNER, H.:

Beiträge zur Histobiologie der Langerhansschen Inseln
des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Silber-
zellen und ihrer Beziehung zum Pankreasdiabetes.

Virchows Arch. path. Anat. 309, 87 (1942)

GLADTKE, E.:

Neugeborene diabetischer Mütter.

Geburtsh. Frauenheilk. 29, 409 (1969)

GROSSER, O. und ORTMANN, R.:

Grundriss der Entwicklungsgeschichte des Menschen von
G. Grosser und R. Ortmann, 6. Auflage (1966), Seite 82

GRUENWALD, P.:

Growth of the Human Fetus. Abnormal Growth in Twins and
Infants of Mothers with Diabetes, Hypertension, or
Isoimmunization.

Amer. J. Obstet. Gynec. 94, 1120 (1966)

GÜTHERT, H.:

Der Einfluß von Hypophysenvorderlappenextrakten und
Colchicin auf die Langerhansschen Inseln des Pankreas.

Virchows Arch. path. Anat. 307, 175 (1940)

v. HARNACK, G.A.:

Das übertragene, untergewichtige Neugeborene.

Maschr. Kinderheilk. 108, 412 (1960)

HAZELTINE, F.G.:

Hypoglycemia and Rh-erythroblastosis fetalis.

Pediatrics 39, 696 (1967)

HELLMAN, B. und LERNMARK, A.:

Inhibition of the In-vitro Secretion of Insulin by an
Extract of Pancreatic Cells. Endocr. 84, 1484 (1969)

KLEIN, J. und FISCHER, R.:

Embryopathia diabetica.

Med. Welt, 47, 2621 (1968)

KLOOS, K.:

Zur Pathologie der Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter.

Virchows Arch. path. Anat. 321, 177 (1952)

KLOOS, K.:

Kyematopathologische Reaktionen des fetalen Interrenalorgans.

Verh. dtsh. Ges. Path. 53, Vortrag 51 (1969)

KLOOS, K. und STAEMMLER, H.J.:

Zur Morphologie und Pathophysiologie der Nebenniere von Feten und Neugeborenen.

Virchows Arch. path. Anat. 324, 285 (1953)

KLOOS, K. und VOGEL, M.:

Placentationsstörungen.

Virchows Arch. path. Anat. 343, 245 (1968)

KLOOS, K. und VOGEL, M.:

Plazentationsstörung und Mißbildung (Kyematopathologische Aspekte der Teratogenese).

Z. Geburtsh. Gynäk. 171, 54 (1969)

LUBCHENCO, M und Mitarbeiter:

Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn

Birth-weight data at 24 to 42 Weeks of Gestation.

Pediatrics 32, 793 (1963)

PHILIPPS, E.:

Die inkretorische Funktion der Placenta und ihre Wirkung auf den mütterlichen und fetalen Organismus;

in: Probleme der fetalen Endokrinologie, Springer-Verlag, Berlin (1956)

PIHL, E.:

An Ultrastructural Study of the Distribution of Heavy Metals in the Pancreatic Islets as Revealed by the Sulfide Silver Method.

Acta Path. Microb. Scand. 14, 145 (1968)

RAIVIO, K.O. und ÖSTERLUND, K.:

Hypoglycaemia and Hyperinsulinaemia, Associated with Erythroblastosis Fetalis.
Pediatrics 43, 217 (1969)

SCHRÖTER, W.:

Glucose- und Fruktosebehandlung der Hypoglykämie bei Neugeborenen diabetischer Mütter.
Mschr. Kinderheilk. 117, 256 (1969)

SEIFERT, G.:

Zur Orthologie und Pathologie des qualitativen Inselzellbildes (nach BENSLEY-TERBRÜGGEN).
Virchows Arch. path. Anat. 325, 379 (1954)

SEIFERT, G.:

Das A-B-Zellsystem des Pankreas;
in: Die physiologische Entwicklung des Kindes. Hrsg. Linneweh. Springer-Verlag, Berlin (1959), Seite 422

TERBRÜGGEN, A.:

Untersuchungen über Inselapparat und Inseladenome des Pankreas, insbesondere über die Zelltypen bei Diabetes mellitus und Spontanhypoglykämie.
Virchows Arch. path. Anat. 315, 407 (1948)

TONUTTI, E. und FETZER, S.:

Über Entwicklung und Differenzierung der glandotrop gesteuerten inkretorischen Gewebe beim Menschen;
in: Probleme der fetalen Endokrinologie, Springer-Verlag, Berlin (1956)

VOGEL, M.:

Sporadischer Kretinismus. Endokrine Dysregulation bei angeborenem Schilddrüsenhormonmangel.
Münch. Med. Mschr. 47, 2775 (1968)

LEBENS LAUF

Am 12.12.1944 wurde ich Ursula Ahting als Tochter des Verwaltungssekretärs Heinz Ahting und seiner Ehefrau Sophie, geborene Landwehr, in Bremen-Vegesack geboren. Die Ehe meiner Eltern wurde 1948 geschieden. Mein Vater ist heute als Geschäftsführer des Landesverbandes der Allgemeinen Ortskrankenkasse Bremen tätig, meine Mutter übt ihren Beruf als Masseurin selbständig aus.

Von 1951 bis 1957 besuchte ich die Grundschule an der Karl-Schurz-Straße in Bremen, anschließend bis zur Reifeprüfung am 14.2.1964 das neusprachliche Gymnasium an der Kleinen Helle Bremen.

Vom Wintersemester 1964/65 bis zum Wintersemester 1967/68 war ich als Studentin der Humanmedizin an der Philipps-Universität zu Marburg eingeschrieben, an der ich am 2.8.1965 die naturwissenschaftliche und am 21.3.1967 die ärztliche Vorprüfung ablegte. An der Freien Universität Berlin setzte ich mein Studium fort und beendete es am 3.8.1970 mit der ärztlichen Prüfung.

Seit dem 1.9.1970 bin ich als Medizinalassistentin im Städtischen Behring-Krankenhaus Berlin-Zehlendorf tätig.

